急性缺血性脑卒中患者同型半胱氨酸水平与急性肾损伤的关系研究

王晓雯，肖统领，王祎，等. [J]. 急性缺血性脑卒中患者同型半胱氨酸水平与急性肾损伤的关系研究中国全科医学，2023. [Epub ahead of print]. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0899

王晓雯，肖统领，王祎，杨莹，夏晓爽，李新*

基金项目：天津市医学重点学科建设项目（项目编号：TJYZDXK-065B）
作者单位：300211 天津市河西区，天津医科大学第二医院神经内科
*通讯作者：李新，教授，博士生导师；Email: Jessielx@126.com

【摘要】 **背景** 急性缺血性脑脑卒中（AIS）是全球范围内仅次于冠心病的第二大死亡原因，急性肾损伤（AKI）是 AIS 后较为严重的并发症之一，同型半胱氨酸（Hcy）可能是导致肾损伤和加速肾功能恶化的重要因素。然而目前关于 Hcy 与 AKI 关系的研究较少，特别是在 AIS 患者中。**目的** 探讨 AIS 患者 Hcy 水平与 AKI 的发生关系，为 AIS 人群 AKI 的防治提高新思路。**方法** 选择 2018 年 01 月~2021 年 4 月天津医科大学第二医院神经内科收治的 AIS 患者 1202 例，根据患者血浆 Hcy 水平分为 Hcy 正常组、轻型高同型半胱氨酸血症（HHcy）组和中重型 HHcy 组。采用多因素 Logistic 回归分析 Hcy 分别作为连续变量与分类变量对 AIS 后发生 AKI 的影响，采用亚组分析探讨各亚组人群中 Hcy 与 AKI 的关系，采用限制立方样条回归探索 Hcy 与 AKI 之间的非线性关系。**结果** 1202 例 AIS 患者中 150 例（12.48%）发生了 AKI。多因素 Logistic 回归显示调整混杂变量后 Hcy 每升高 1μmol/L，AIS 后发生 AKI 的风险增加 1.035 倍（95%CI：1.019~1.052）；以 Hcy 正常患者为参照组，轻型和中重型 HHcy 患者发生 AKI 风险分别增加 1.770 倍（95%CI：1.150~2.724）和 2.927 倍（95%CI：1.671~5.126）。亚组分析显示无论作为分类变量还是连续变量，Hcy 对既往有高血压病、糖尿病、脑卒中病史的人群发生 AKI 的影响都较无基础疾病的患者更为显著。限制立方回归显示 Hcy 与 AKI 发生风险之间存在非线性关联，且呈上凸型曲线。**结论** AIS 患者中 Hcy 无论作为连续变量还是分类变量都是发生 AKI 的危险因素，监测患者 Hcy 水平有助于早期识别并预防 AKI，改善患者预后。

【关键词】 急性缺血性脑卒中；同型半胱氨酸；急性肾损伤
【中图分类号】 R743.3，R544.11

The relationship between homocysteine level and acute kidney injury in patients with acute ischemic stroke

*WANG Xiaowen, XIAO Tongling, WANG Yi, YANG Ying, XIA Xiaoshuang, LI Xin**
Department of Neurology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China
**Corresponding author: LI Xin, Professor, Doctoral supervisor; E-mail: Jessielx@126.com*

【Abstract】 **Background** Acute ischemic stroke (AIS) is the second leading cause of death worldwide after coronary heart disease. Acute kidney injury (AKI) is one of the serious complications, and homocysteine (Hcy) may be an important factor leading to AKI and accelerating deterioration of renal function. However, there are few studies on the relationship between Hcy and AKI, especially in patients with AIS. **Objective** To investigate the relationship between plasma homocysteine (Hcy) level and acute kidney injury (AKI) in patients with acute ischemic stroke (AIS), and to provide new ideas for the prevention and treatment of AKI. **Methods** 1202 patients with AIS admitted to the Department of Neurology, the Second Hospital of Tianjin Medical University were selected from January 2018 to April 2021. Patients were divided into normal Hcy, mild hyperhomocysteinemia (HHcy) and moderate-severe HHcy group according to plasma Hcy levels. Multi-factor logistic regression was used to explore the effects of Hcy on post-AIS AKI as a continuous variable and a

classified variable respectively. Subgroup analysis was used to investigate the relationship between Hcy and AKI in subgroups. The nonlinear relation between Hcy and AKI was explored by restricted cubic spline regression. **Results** 150 patients (12.48%) developed AKI in all subjects. Multi-factor logistic regression showed that after adjustment for potential confounding variables, the risk of AKI increased by 1.035 times (95%CI: 1.019-1.052) for every 1μmol/L increase in Hcy. With reference to normal Hcy patients, mild and moderate-severe HHcy has been associated with a 1.770-fold (95%CI: 1.150~2.724) and 2.927-fold (95%CI: 1.671-5.126) increased risk of AKI, separately. Subgroup analysis demonstrated that no matter as a categorical variable or a continuous variable, Hcy had a more significant effect on AKI in patients with a history of hypertension, diabetes or stroke than those without underlying diseases. Restricted cubic regression manifested that there was a nonlinear correlation between Hcy and the risk of AKI, and the curve was convex. **Conclusions** Hcy is a risk factor for AKI whether as a continuous variable or a categorical variable in AIS patients. Monitoring the level of Hcy is conducive to early identification and prevention of AKI, and improve the prognosis in AIS patients.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Homocysteine; Acute kidney injury

前言

急性缺血性脑脑卒中（acute ischemic stroke, AIS）是全球范围内仅次于冠心病的第二大死亡原因[1]，也是最常见的致残和降低人均预期寿命的疾病之一[2]，严重影响了患者的健康及生活质量，给家庭和社会带来了沉重的经济负担。大脑和肾脏在解剖学、血管调节及血流动力学等方面具有相似的生理特征，二者通过中枢自主神经网络、交感神经系统、炎症免疫反应等多种机制相互作用[3]。急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）是 AIS 后较为严重的并发症之一，也是易被忽视和低估的临床综合征。研究表明约 11.60%的缺血性脑卒中患者会出现 AKI[4]，增加短期和长期不良预后的发生风险。因此，积极寻找和控制 AIS 后 AKI 发生的危险因素对改善患者预后至关重要。

同型半胱氨酸（homocysteine, Hcy）是一种甲硫氨酸和半胱氨酸的天然衍生物，在人体多种生化反应中起着重要作用[5]。Hcy 水平升高已被证明是多种疾病的独立危险因素，包括脑卒中、冠心病以及周围血管疾病[6]。有研究表明 Hcy 升高与肾小球硬化和肾间质纤维化相关[7]，且在一般人群中观察到血浆 Hcy 水平与估计的肾小球滤过率呈负相关，慢性肾脏疾病患者高同型半胱氨酸血症（hyperhomocysteinaemia, HHcy）患病率明显高于健康人群[8]。Hcy 可能是导致肾损伤和加速肾功能恶化的重要因素。然而目前关于 Hcy 与 AKI 关系的研究较少，对于 Hcy 与 AKI 的关系，特别是在 AIS 患者中，尚不清楚。本研究旨在探讨 AIS 患者血浆 Hcy 水平与其发生 AKI 风险的关系，以期早期识别 AKI 的高危人群，为 AIS 人群 AKI 的防治提高新思路。

1 对象及方法

1.1 研究对象

纳入 2018 年 01 月~2021 年 4 月天津医科大学第二医院神经内科收治的 AIS 住院患者。纳入标准：（1）年龄≥18 岁；（2）参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》的诊断标准[9]，并由经验丰富的神经内科医师通过头颅 CT/MRI 检查诊断为急性缺血性脑卒中；（3）入院 2 天内完善血 Hcy 及肾功能检查；（4）入院后 7 天内至少有 1 次复查肾功能指标。排除标准：（1）既往慢性肾功能不全、肾炎或肾病；（2）恶性肿瘤；（3）精神疾病或严重的认知功能障碍；（4）创伤或医源性因素引起的脑卒中；（5）病史及检查资料大部分缺失。根据纳入和排除标准，最终筛选出 1202 例 AIS 患者进行分析。本研究通过医院伦理委员会批准，所有纳入的研究对象或其家属对研究知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

通过院内电子病例系统，收集研究对象的相关临床资料，内容包括人口学数据（姓名、性别、年龄、联系电话）、既往病史（高血压病、糖尿病、脑卒中、冠心病、心房颤动等）、个人史（吸烟史、饮酒史）、入院时美国国立卫生研究院脑卒中量表（the National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS）评分、缺血性脑卒中 TOAST 分型及血生化监测结果。患者禁食至少 6 小时后抽取空腹静脉血，收集胆固醇（cholesterol, TC）、甘油三酯（triglyceride, TG）、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、血尿素氮（blood urea nitrogen, BUN）、血肌酐（creatinine, Cr）、血尿酸（uric acid, UA）、血 Hcy 及入院后 7 天内复查的血 Cr 结果。使用酶偶联速率法测定血 Cr，使用酶免疫分析法测定血 Hcy。

1.2.2 AKI 的定义

参照 2021 年改善全球肾脏病预后指南的 AKI 诊断标准[10]：（1）48 小时内血 Cr 增高>26.5μmol/L（0.3mg/dL）；（2）血 Cr 增高至基础值的 1.5 倍以上，且是已知或经推断发生在 7 天之内；（3）尿量<0.5ml/kg/h 持续时间超过 6 小时；符合三项之中的一项即可诊断。动态监测患者肾功能和尿量变化，根据患者是否发生 AKI 分为 AKI 组和非 AKI 组。

1.2.3　统计学分析

应用 SPSS 25.0、Stata15.0 及 GraphPad Prism 9.0 软件进行数据分析。定量数据的正态性采用夏皮洛-威尔克方法检验。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x}$±s）表示，采用 t 检验进行组间比较；计数资料以频数及百分比（n，%）表示，两组间比较采用χ^2检验。为探索 Hcy 与 AIS 患者发生 AKI 的关系，将 Hcy 分别作为连续变量和分类变量进行分析。依据《高同型半胱氨酸血症的诊断、治疗与预防专家共识》[11]将患者分为三类：Hcy 正常组（Hcy≤15μmol/L）、轻型 HHcy（Hcy 为 15~30μmol/L）及中重型 HHcy（Hcy>30μmol/L）。采用单因素分析筛选变量，将 P<0.1 的变量纳入多因素回归分析中。采用多因素二元 logistic 回归分析 HCY 分别作为连续变量与分类变量对 AIS 后发生 AKI 的影响。采用亚组分析，将研究对象按照年龄（<60 岁，60~<75 岁及≥75 岁）、性别、是否有高血压病、是否有糖尿病、是否有冠心病、既往是否有脑卒中病史、脑卒中类型、入院时脑卒中严重程度（轻度：NIHSS 评分≤4 分、中度：NIHSS 评分 5~<15 分、中重度：NIHSS 评分 15~20 分、重度：NIHSS 评分≥21 分）分层，分别探讨 Hcy 与各亚组人群急性肾损伤发病的关系。为了进一步探索 Hcy 与卒中后急性肾损伤发生之间的非线性关系，在多因素 logistic 回归的基础上进行 4 节点（分别为 0.25,0.50,0.75,0.95）限制立方样条回归。以双侧检验 P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般临床资料分析

本研究最终纳入 1202 例 AIS 患者，其中男性 745 例（61.98%），女性 457 例（38.02%），平均年龄为 71.04±11.68 岁，150 例发生 AKI，占总样本量的 12.48%。在人口学资料方面，与非 AKI 组相比，AKI 组平均年龄更大（P=0.004），女性占比更高（P=0.031），且入院时 NIHSS 评分更高（P<0.001）。在脑卒中类型上，AKI 组中大动脉粥样硬化型及心源性栓塞型脑卒中占比更高，分别为 36.67%及 21.33%，非 AKI 组具有更高的小动脉栓塞型脑卒中比例（44.77%），差异有统计学意义（P<0.001）。两组既往病史比较，包括高血压病、糖尿病、冠心病、心房颤动及脑卒中病史，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 1。在实验室检查结果方面，与非 AKI 组相比，AKI 组入院时 Hcy、BUN 及 UA 均较高（P<0.001），其余指标组间差异无统计学意义（P>0.05），见表 2。

表 1　AKI 组与非 AKI 组患者人口学资料的比较

Table 1　Comparison of demographic data and clinical characteristics between AKI group and non-AKI group

	AKI组	非AKI组	t/χ^2值	P
男性[n（%）]	81（54.00%）	664（63.12%）	4.632	0.031
年龄（$\bar{x}$±s，岁）	73.58±12.65	70.68±11.50	2.849	0.004
吸烟史[n（%）]	69（46.00%）	430（40.87%）	1.420	0.233
饮酒史[n（%）]	25（16.67%）	263（25.00%）	5.004	0.025
高血压病[n（%）]	114（76.00%）	760（72.24%）	0.934	0.334
糖尿病[n（%）]	46（30.67%）	354（33.65%）	0.526	0.468
冠心病[n（%）]	40（26.67%）	281（26.71%）	0.000	0.991
既往脑卒中病史[n（%）]	57（38.00%）	345（32.79%）	1.598	0.206
心房颤动　[n（%）]	24（16.00%）	124（11.79%）	2.158	0.142
脑卒中类型[n（%）]			18.493	0.001
LAA	55（36.67%）	359（34.13%）		
SAA	46（30.67%）	471（44.77%）		
CE	32（21.33%）	116（11.03%）		
SOE	1（0.67%）	13（1.24%）		

SUE	16（10.67%）	93（8.84%）		
入院时NIHSS评分（$\bar{x}$±s，分）	11.03±8.15	6.02±6.09	7.254	<0.001

表 2　AKI 组与非 AKI 组患者实验室检查结果的比较

Table 2　Comparison of laboratory examination between AKI group and non-AKI group

	AKI 组	非 AKI 组	t/χ^2值	*P*
HCY（$\bar{x}$±s，μmol/L）	22.61±11.86	17.09±9.48	5.451	<0.001
BUN（$\bar{x}$±s，mmol/L）	9.21±5.70	6.09±2.69	6.613	<0.001
UA（$\bar{x}$±s，μmol/L）	377.95±144.28	330.14±99.89	3.927	<0.001
TC（$\bar{x}$±s，mmol/L）	4.77±1.49	4.81±1.17	0.316	0.753
TG（$\bar{x}$±s，mmol/L）	1.62±1.34	1.61±1.10	0.109	0.913
HDL（$\bar{x}$±s，mmol/L）	1.15±0.34	1.14±1.10	0.168	0.866
LDL（$\bar{x}$±s，mmol/L）	3.04±1.19	3.09±0.95	0.512	0.609

2.2　基线 Hcy 水平与 AKI 的 Logistic 回归分析

单因素 Logistic 回归显示性别、年龄、饮酒史、脑卒中类型、入院时 NIHSS 评分、Hcy、BUN、UA 水平与急性缺血性脑卒中后发生急性肾损伤相关（*P*<0.1），见表 3。

表 3　AIS 患者发生 AKI 的单因素 Logistics 回归分析

Table 3　Univariate Logistic regression analysis of AKI in patients with AIS

	回归系数	标准误	Wald x^2值	*P*	OR	95%CI 上限	95%CI 下限
男性	-0.377	0.176	4.595	0.032	0.686	0.486	0.968
年龄	0.022	0.008	8.011	0.032	1.022	1.007	1.038
吸烟史	0.209	0.175	1.417	0.234	1.232	0.874	1.738
饮酒史	-0.511	0.230	4.917	0.027	0.600	0.382	0.942
高血压病	0.196	0.203	0.931	0.334	1.217	0.817	1.812
糖尿病	-0.137	0.189	0.526	0.468	0.872	0.602	1.262
冠心病	-0.002	0.197	0.000	0.991	0.998	0.678	1.469
既往脑卒中病史	0.228	0.181	1.593	0.207	1.256	0.882	1.789
心房颤动	0.355	0.242	2.140	0.144	1.425	0.886	2.292
脑卒中类型			17.717	0.001			
LAA	参考组						
SAA	-0.116	0.307	0.143	0.706	0.890	0.488	1.625
CE	-0.566	0.312	3.301	0.069	0.568	0.308	1.046
SOE	0.472	0.336	1.971	0.160	1.603	0.829	3.100
SUE	-0.805	1.072	0.563	0.453	0.447	0.055	3.658
入院时 NIHSS 评分	0.094	0.012	66.288	<0.001	1.098	1.074	1.123
HCY	0.043	0.007	36.746	<0.001	1.044	1.030	1.059
BUN	0.212	0.025	71.207	<0.001	1.236	1.177	1.298
UA	0.004	0.001	25.085	<0.001	1.004	1.002	1.005
TC	-0.028	0.073	0.143	0.705	0.973	0.844	1.122

TG	0.008	0.076	0.012	0.913	1.008	0.869	1.170
HDL	0.048	0.284	0.028	0.866	1.049	0.601	1.830
LDL	-0.055	0.090	0.367	0.545	0.947	0.794	1.130

多因素 Logistic 回归分析显示，模型 1 中未调整任何混杂变量，Hcy 作为连续变量时每升高 1μmol/L，发生 AKI 风险增加 4.4%（95%CI：1.030~1.059）。Hcy 作为分类变量时，轻型和中重型 HHcy 患者发生 AKI 的风险分别是 Hcy 正常患者的 2.487 倍（95%CI：1.681~3.679）和 4.021 倍（95%CI：2.414~6.699）。模型 2 调整了年龄和性别因素，结果与模型 1 类似，Hcy 无论作为连续变量还是分类变量均是 AIS 后发生 AKI 的危险因素（$P<0.05$）。模型 3 调整了单因素回归中有意义的混杂变量，结果显示基线 Hcy 作为连续变量时每升高 1μmol/L，AIS 后发生 AKI 的风险增加 1.035 倍（95%CI：1.019~1.052）。Hcy 作为分类变量时，以 Hcy 正常患者为参照组，轻型和中重型 HHcy 患者发生 AKI 风险分别增加 1.770 倍（95%CI：1.150~2.724）和 2.927 倍（95%CI：1.671~5.126），见表 4.

表 4　Hcy 与 AKI 的多因素 Logistics 回归分析

Table 4　Multifactor logistic regression analysis of Hcy and AKI

	Model 1			Model 2			Model 3		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
HCY(连续变量)	1.044	1.030~1.059	<0.001	1.046	1.031~1.061	<0.001	1.035	1.019~1.052	<0.001
HCY(分类变量)									
正常	参考组	参考组	参考组	参考组	参考组	参考组	参考组	参考组	参考组
轻度	2.487	1.681~3.679	<0.001	2.519	1.689~3.759	<0.001	1.770	1.150~2.724	0.009
中重度	4.021	2.414~6.699	<0.001	4.294	2.558~7.208	<0.001	2.927	1.671~5.126	<0.001

注：Model 1 未调整任何混杂因素；Model 2 调整了性别和年龄； Model 3 调整了单因素分析中有意义的因素，包括性别、年龄、饮酒史、脑卒中类型、入院时 NIHSS 评分、HCY、BUN 和 UA

2.3 基线 Hcy 水平与 AKI 的亚组分析结果

亚组分析显示，Hcy 作为连续变量时，在女性、年龄≥75 岁、有高血压病、有糖尿病、入院时为中重度卒中及卒中类型为 LAA、SAA 或 CE 的 AIS 患者中，发生 AKI 的风险随基线 Hcy 水平的升高而升高（$P<0.05$）。无论是否有冠心病及是否有脑卒中病史，Hcy 均为 AKI 发生的危险因素($P<0.05$)，且与无冠心病或无脑卒中病史的人群相比，有冠心病或有脑卒中病史的患者 AKI 的发生风险随 Hcy 水平的升高而增加幅度更高，见图 1。

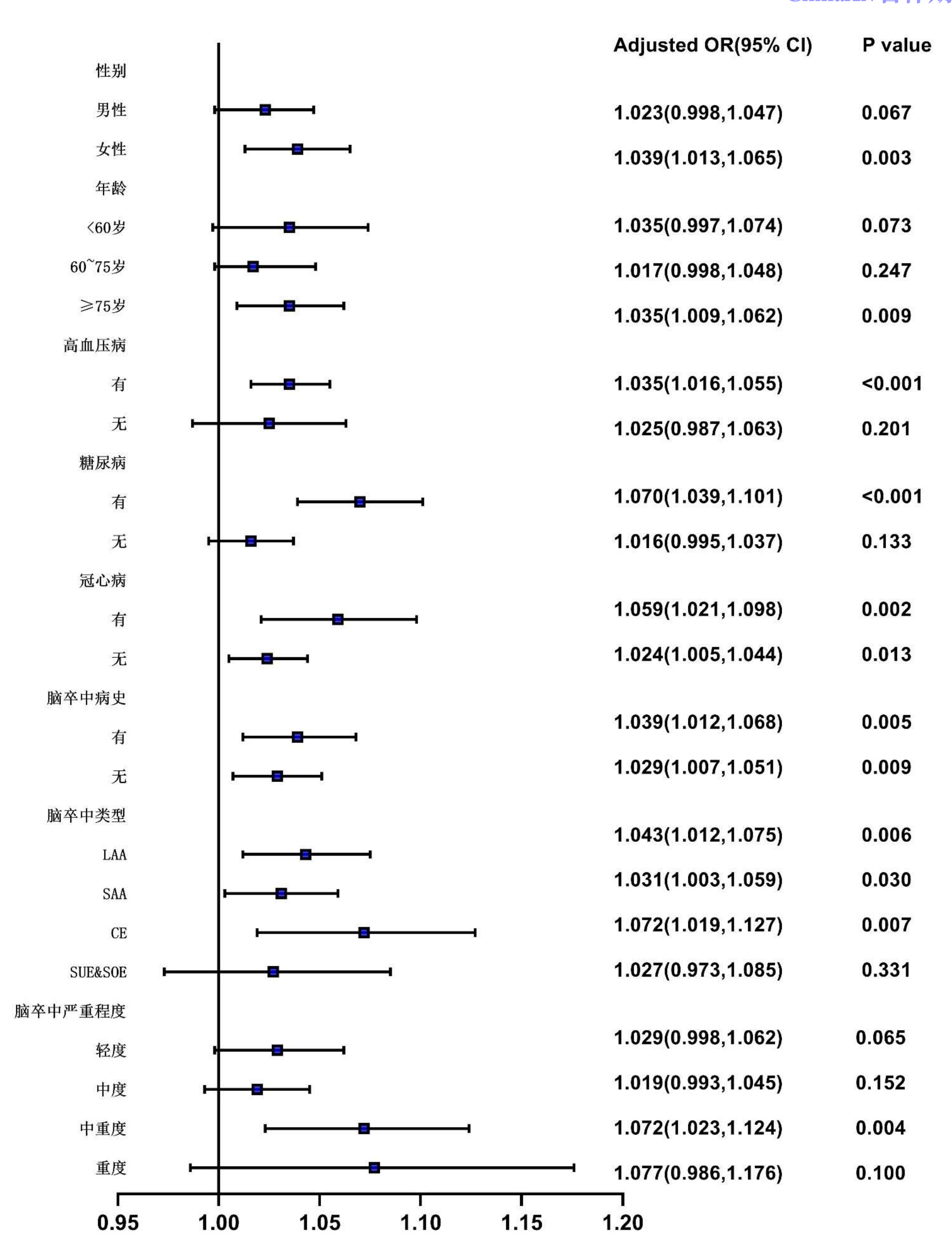


图 1　Hcy 作为连续变量时与 AKI 关系的亚组分析

Fig 1　Subgroup analysis of the relationship between Hcy as a continuous variable and AKI

Hcy 作为分类变量时，在男性、<75 岁、有高血压病、有糖尿病、有脑卒中病史、无冠心病及轻度卒中人群中，轻型 HHcy 患者较 Hcy 正常者发生 AKI 的风险增高（P<0.05），且在<60 岁人群中更显著（OR=4.615，95%CI：1.544~13.798；P=0.006），见图 2。

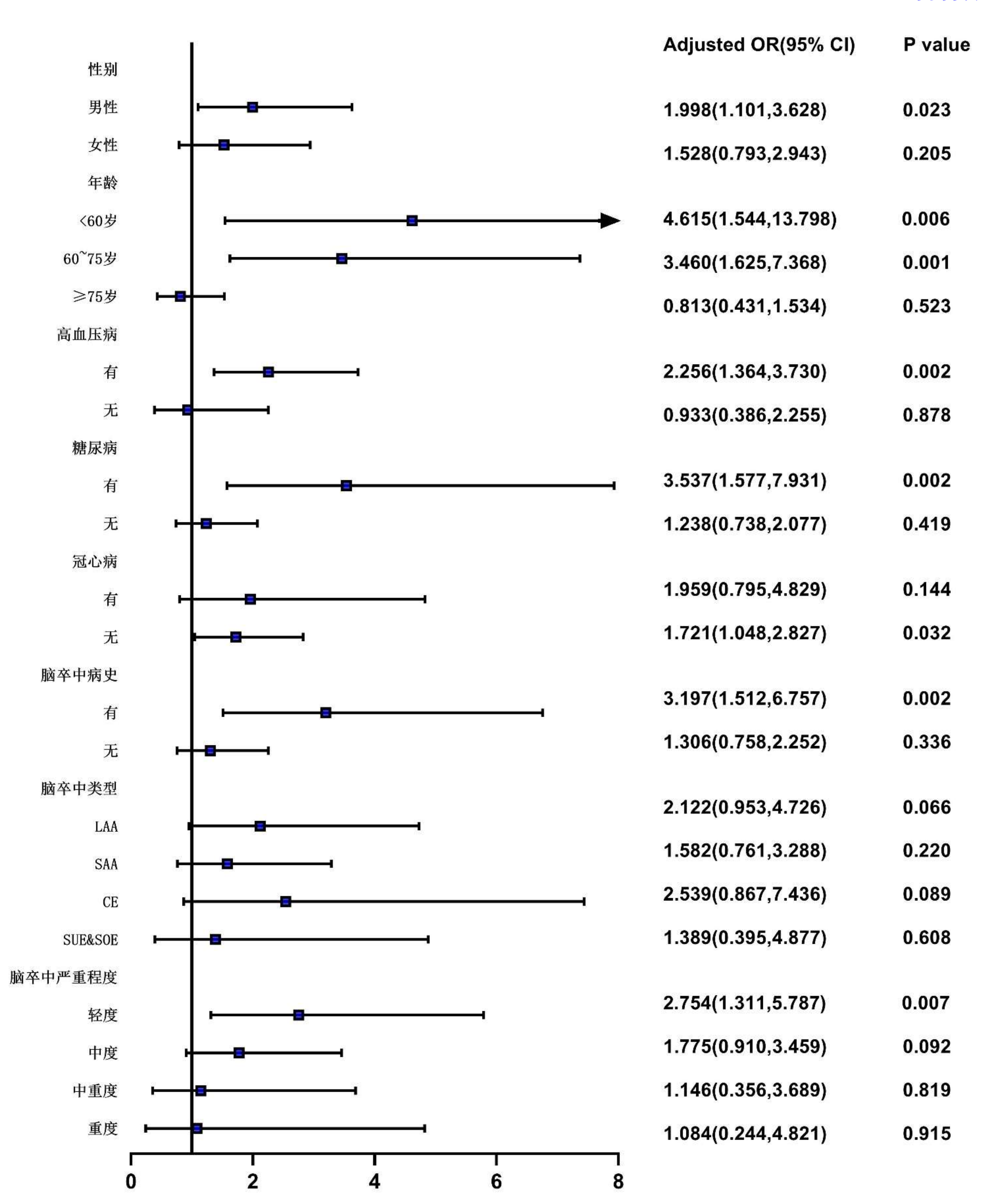


图 2　以正常 Hcy 为参照组轻型 HHcy 与 AKI 关系的亚组分析

Fig 2　Subgroup analysis of the relationship between mild HHcy and AKI using normal Hcy as the reference group

与 Hcy 正常患者相比，中重型 HHcy 患者在女性、有高血压、有糖尿病、无论年龄大小、是否有冠心病、是否有脑卒中、入院时为中度或中重度卒中及卒中类型为 LAA、SAA 或 CE 的亚组中发生 AKI 的风险增高（P<0.05），且在有糖尿病的人群发生 AKI 的风险增高幅度最大（OR=10.501，95%CI：3.634~30.345；P<0.001）。与无冠心病或无脑卒中的人群相比，有冠心病或有脑卒中病史的患者 AKI 的发生风险随 Hcy 水平的升高而增加幅度更高，见图 3。

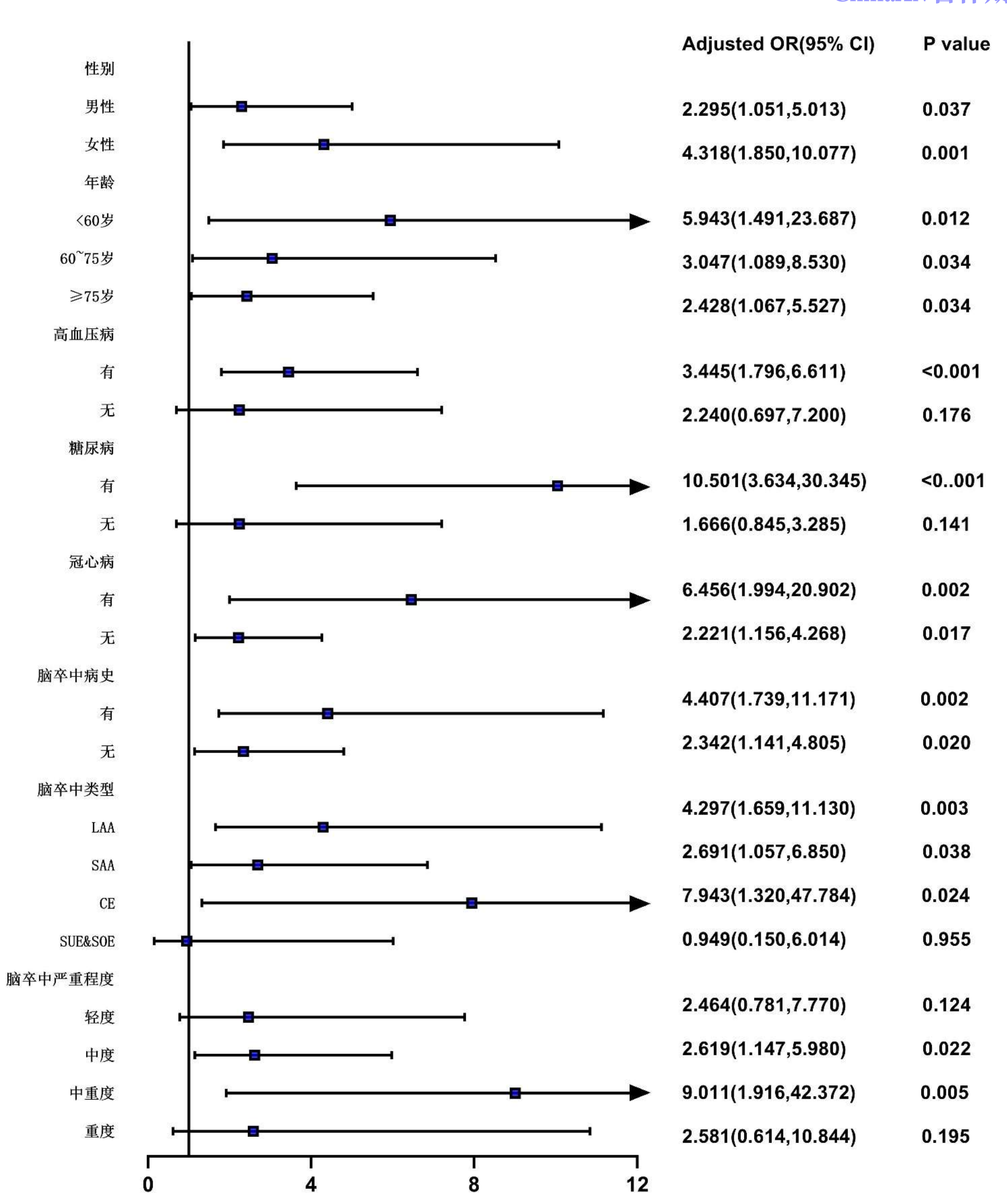


图 3　以正常 Hcy 组为参照组中重型 HHcy 与 AKI 关系的亚组分析

Fig 3　Subgroup analysis of the relationship between moderate-severe HHcy and AKI using normal Hcy as the reference group

2.4 基线 Hcy 与 AKI 发生的非线性关系

限制立方样条回归显示 Hcy 与 AKI 发生风险之间存在非线性关联，且呈上凸型曲线。当入院时 Hcy<17mmol/L 时，急性缺血性脑卒中后发生 AKI 的风险随 Hcy 的增加快速升高，当入院时 Hcy≥17mmol/L 时，发生 AKI 的风险随 Hcy 的增加缓慢上升，见图 4。

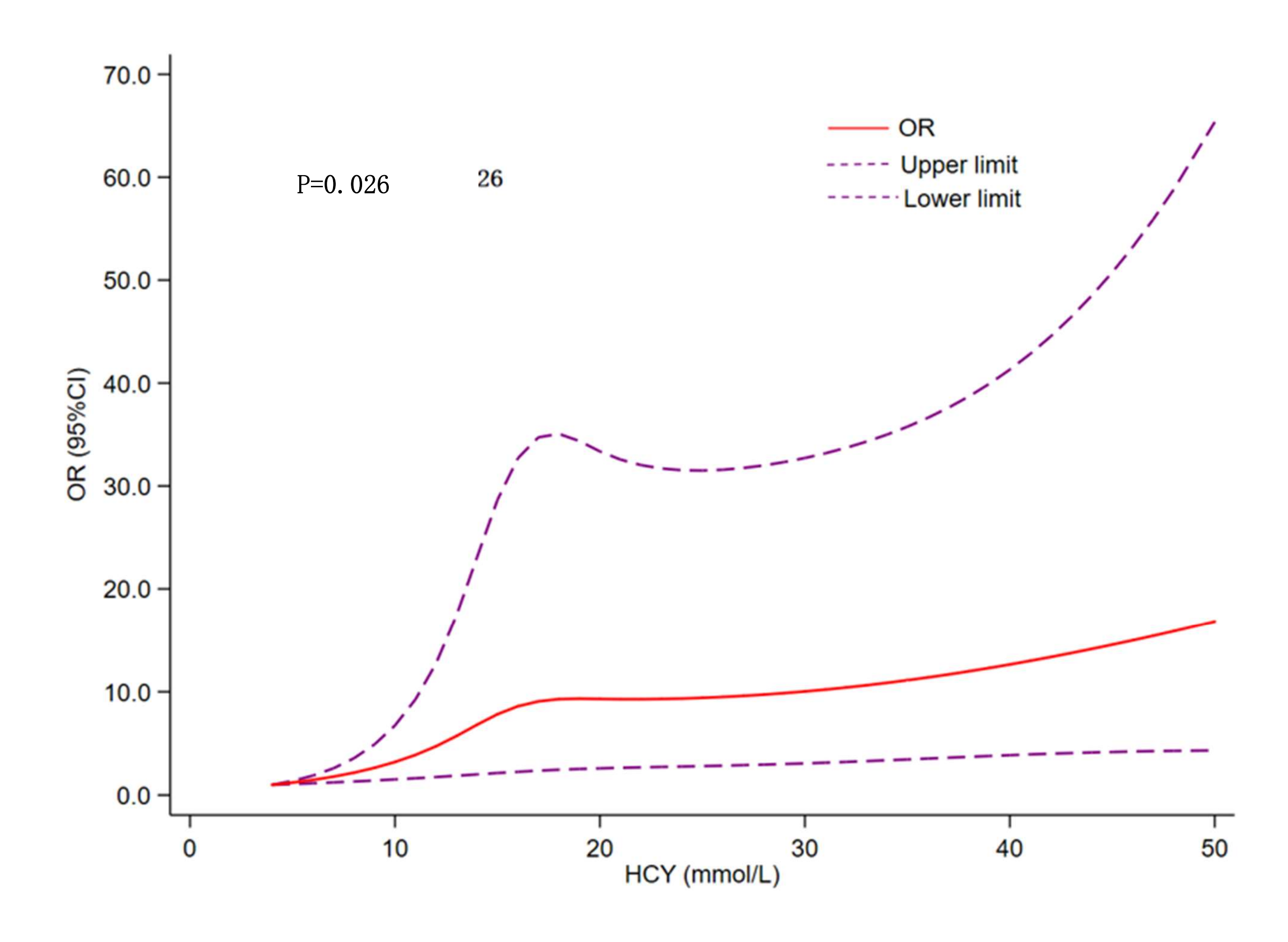


图 4　Hcy 与 AKI 发生风险的限制立方回归

Fig 4　Restricted cubic regression of Hcy and AKI risk

3　讨论

Hcy 是甲硫氨酸末端甲基裂解形成的人体内非必需含硫 α-氨基酸[12]，正常情况下，Hcy 在一些复合维生素 B 的帮助下通过甲硫氨酸循环、甲基化及转硫途径等重新合成甲硫氨酸或半胱氨酸[13]，使体内浓度维持在较低水平。由于环境因素、遗传变异及生活饮食习惯等因素的影响，Hcy 可在体内堆积，从而造成 HHcy，对人体健康产生各种危害[14]。

研究表明 Hcy 的升高与心血管疾病和脑血管疾病的高风险相关[15-16]。一项纳入 10 项研究共 10103 名健康调查对象的荟萃分析显示 Hcy 是冠心病发生的独立危险因素，Hcy 每增高 5μmol/L，冠心病的发生风险增加 22%[17]。Xiaoyan Wu 等发现 Hcy 与脑卒中和缺血性脑卒中的发生存在剂量-反应关系，Hcy 每增加 1μmol/L，发生脑卒中和缺血性脑卒中的风险分别增加 1.06 倍和 1.05 倍[18]。此外，Hcy 在急慢性肾损伤的发生和发展中起着重要作用。Eytan Cohen 等通过对 17010 名来自以色列的研究对象分析发现 Hcy≥15μmol/L 受试者发生慢性肾损伤的风险是 Hcy 正常者的 7.43 倍[19]。我们的研究表明无论作为连续变量还是分类变量 Hcy 都是发生 AKI 的危险因素。作为连续变量时，Hcy 每升高 1μmol/L，发生 AIS 后 AKI 的风险增加 1.035 倍；作为分类变量时，轻型和中重型 HHcy 患者较 Hcy 正常者发生 AKI 风险分别增加 1.770 倍和 2.927 倍。早期动态监测血浆 Hcy 水平并在一定程度上加以干预或许可预防 AKI 的发生，改善患者预后，减轻医疗负担。

我们的研究表明无论作为分类变量还是连续变量，Hcy 对既往有高血压病、糖尿病、脑卒中病史的人群发生 AKI 的影响都较无基础疾病的患者更为显著，提示 Hcy 可能协同增强基础风险因素对肾脏的损伤。这与 Ning Gao 等人的研究类似，他们在通过建立高血压和非高血压大鼠的 HHcy 模型，并对其分析发现在两组 HHcy 模型及正常 Hcy 的高血压大鼠中均发现肾小球滤过率降低和肾脏结构破坏，但伴高血压的 HHcy 大鼠中肾小球滤过率下降最多且肾脏结构破坏最明显，提示 Hcy 可与高血压协同作用加重肾损伤[20]。因此，对于患有慢性基础疾病的患者更应及时监测并干预 Hcy，减轻肾脏损害，提高患者生存质量。

目前对于 Hcy 升高与肾损伤发生的相关机制尚不完全清楚，可能的机制如下：（1）肾组织特别是肾小管上皮细胞是体内耗氧量较高的部位之一，大量的线粒体在此聚集，Hcy 通过线粒体损伤途径造成线粒体肿胀、线粒体碎片

化及线粒体功能障碍，从而诱导并加重肾脏细胞凋亡，促进肾损伤的发生和发展[21]；（2）Hcy 在体内的异常堆积可能通过抑制细胞自噬介导肾损伤。Shangyue Zhang 等在饮食因素诱导的 HHcy 大鼠模型中发现 HHcy 可降低肾组织自噬相关基因的关键转录因子 EB 的表达，进一步抑制其介导的自噬的激活，导致肾脏清除毒性物质的能力下降，从而引起肾损伤和机体稳态失衡[22]；（3）蛋白激酶 c 相关的内皮型一氧化氮合酶可在 HHcy 的介导下在一定程度上失活，减少一氧化氮的生成，导致内皮功能障碍，抑制肾动脉的血管收缩和舒张，从而引起肾损伤并加速肾损伤的进展[23]；（4）炎症反应和氧化应激在 Hcy 导致肾损伤中起着重要作用。当机体处于高 Hcy 状态时，调节炎症和免疫反应相关的基因转录因子 NFκB 被激活，从而上调促炎细胞因子，同时下调抗炎细胞因子诱导炎症反应，引起内皮细胞功能障碍，导致肾损伤[24]。此外 HHcy 可增加活性氧的产生，破坏机体氧化和抗氧化的平衡，同时增强肾脏局部的氧化应激，使肾脏处于慢性氧化应激状态，促进肾小球硬化和肾小管间质病变，引发 AKI[25]。未来仍需进一步探索 Hcy 与肾损伤的潜在机制，以更好地预防急慢性肾损伤的发生和进展。

本研究存在一定的局限性：首先，本研究为单中心回顾性研究，在入组条件必须满足有≥2 次肾功能数据，可能存在一定的选择偏倚；其次，由于中型和重型 HHcy 患者数量有限，将其合并为中重型 HHcy 组，可能会对结果造成一定的影响。需多中心大样本前瞻性的队列研究进一步证实 Hcy 对 AIS 后 AKI 发生的影响。

综上所述，本研究结果显示 AIS 患者中 Hcy 无论作为连续变量还是分类变量均是 AKI 发生的危险因素，且在合并慢性基础疾病的患者中更为显著，监测患者 Hcy 水平有助于早期识别并预防 AKI，改善患者预后。

4 作者贡献

王晓雯、李新、夏晓爽负责构思及设计研究及审查和编辑写作；王晓雯、肖统领负责数据管理、形式分析和原稿写作；王晓雯、王祎、杨莹负责调查开展；李新负责资金提供和资源提供。

参考文献：

[1] Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke[J]. Crit Care Med 2020, 48(11):1654-1663.

[2] Pega F, Náfrádi B, Momen NC,et al. Global, regional, and national burdens of ischemic heart disease and stroke attributable to exposure to long working hours for 194 countries, 2000-2016: A systematic analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury[J]. Environ Int 2021, 154: 106595.

[3] Tanaka S, Okusa MD. Crosstalk between the nervous system and the kidney[J]. Kidney international 2020, 97(3): 466-476.

[4] Zorrilla-Vaca A, Ziai W, Connolly ES, et al. Acute Kidney Injury Following Acute Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of Prevalence Rate and Mortality Risk[J]. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland) 2018, 45(1-2): 1-9.

[5] Pusceddu I, Herrmann W, Kleber ME, et al. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B6, and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study[J]. European journal of nutrition 2020, 59(4): 1399-1411.

[6] Koklesova L, Mazurakova A, Samec M, et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person[J]. Epma j 2021, 12(4): 477-505.

[7] Pushpakumar S, Kundu S, Sen U. Hydrogen Sulfide Protects Hyperhomocysteinemia-Induced Renal Damage by Modulation of Caveolin and eNOS Interaction[J]. Scientific reports 2019, 9(1): 2223.

[8] Kong X, Ma X, Zhang C, et al. Hyperhomocysteinemia increases the risk of chronic kidney disease in a Chinese middle-aged and elderly population-based cohort[J]. Int Urol Nephrol 2017, 49(4): 661-667.

[9] 彭斌,吴波.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(09):666-682.

[10] Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference[J]. Kidney international 2021, 100(3): 516-526.

[11] 李东晓,张尧,张宏武,等.高同型半胱氨酸血症的诊断、治疗与预防专家共识[J].罕少疾病杂志,2022,29(06):1-4.

[12] Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, et al. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia[J]. Curr Med Chem 2019, 26(16): 2948-2961.

[13] Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals[J]. The Journal of nutritional biochemistry 1990, 1(5): 228-37.

[14] Kim J, Kim H, Roh H,et al. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance[J]. Archives of pharmacal research 2018, 41(4): 372-383.

[15] Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M,et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases[J]. Food Sci Nutr 2020, 8(9): 4696-4707.

[16] Moretti R, Giuffré M, Caruso P, et al. Homocysteine in Neurology: A Possible Contributing Factor to Small Vessel Disease[J]. Int J Mol Sci 2021, 22(4): 2051.

[17] Wang B, Mo X, Wu Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the correlation between plasma homocysteine levels and coronary heart disease[J]. Journal of thoracic disease 2022, 14(3): 646-653.

[18] Wu X, Zhou Q, Chen Q, et al. Association of homocysteine level with risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Nutrition,metabolism,and cardiovascular diseases : NMCD 2020, 30(11): 1861-1869.

[19] Cohen E, Margalit I, Shochat T, et al.The relationship between the concentration of plasma homocysteine and chronic kidney disease: a cross sectional study of a large cohort[J]. J Nephrol 2019, 32(5): 783-789.

[20] Gao N, Zhang Y, Li L, et al. Hyperhomocysteinemia-Induced Oxidative Stress Aggravates Renal Damage in Hypertensive Rats[J]. Am J Hypertens 2020, 33(12): 1127-1135.

[21] Zhang M, Dong R, Da J, et al. Hyperhomocysteinemia exacerbates acute kidney injury via increased mitochondrial damage[J]. Frontiers in physiology 2022, 13: 967104.

[22] Zhang S, Zhang Y, Zhang X, et al. Nitrative Stress-Related Autophagic Insufficiency Participates in Hyperhomocysteinemia-Induced Renal Aging[J]. Oxid Med Cell Longev 2020, 2020: 4252047.

[23] Gaifullina AS, Lazniewska J, Gerasimova EV, et al. A potential role for T-type calcium channels in homocysteinemia-induced peripheral neuropathy[J]. Pain, 2019, 160(12): 2798–810.

[24] Hu H, Wang C, Jin Y, et al. Catalpol Inhibits Homocysteine-induced Oxidation and Inflammation via Inhibiting Nox4/NF-κB and GRP78/PERK Pathways in Human Aorta Endothelial Cells[J]. Inflammation 2019, 42(1): 64-80.

[25] Zhong MF, Zhao YH, Xu H, et al. The cardiovascular effect of systemic homocysteine is associated with oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla[J]. Neural Plast 2017, 2017: 3256325.